UNIVERSITE PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE
ANNÉE 1971 N° 233

Intérêt du I609I RP -soripal- en pneumologie

Étude clinique

Thèse

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 1971

PAR

Gérard NAON

Membres du Jury	MM. DELAUDE		*Président*
	VALDIGUIE		
	DARDENNE		*Assesseurs*
	GUILHEM		
	ALBAREDE		*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27

1971

Intérêt du 16091 RP -soripal- en pneumologie

Étude clinique

UNIVERSITE PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE
ANNÉE 1971 N° 233

Intérêt du I609I RP -soripal- en pneumologie

Étude clinique

Thèse

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 1971

PAR

Gérard NAON

Membres du Jury

MM. DELAUDE	*Président*	
VALDIGUIE		
DARDENNE	*Assesseurs*	
GUILHEM		
ALBAREDE	*Suppléant*	

TOULOUSE
IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Président de l'Université ..... M. LARENG
Vice-Président ..... M. MATHIS
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales, Toulouse-Purpan .. M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales, Toulouse-Rangueil. . M. ENJALBERT

DOYENS HONORAIRES
MM. LAZORTHES, CALVET, BRUSTIER.
PROFESSEURS HONORAIRES
MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT.

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique.	MM. DARDENNE.	Accouchement et obstétricie sociale.	MM. MONROZIÈS.
Clinique médicale Sud	GADRAT.	Anatomie.	BASTIDE.
Clinique chirurgicale	FICAT.	Anatomie pathologique.	FABRE (J.).
Clinique chirurgicale A et gynécologie	POULHES.	Anatomie appliquée	N...
Clinique chirur. B et du cancer.	GRIMOUD.	Anesthésie et réanimation.....	LARENG (L.)
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	PASQUIÉ.	Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.....		Biophysique médicale A	MM. AUVERGNAT.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire.	ENJALBERT.	Biophysique médicale B	BRU.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	BAZEX.	Cardiologie clinique et expérimentale	CALAZEL.
Clinique des maladies des voies urinaires.	LHEZ.	Chimie biologique.	VALDIGUIÉ (P.)
Clinique maladies infectieuses. .	ARMENGAUD M.	Electro-radiologie.	MARQUÈS.
Clinique médicale infantile et puériculture.	SOREL.	Embryologie générale.	BROUSSY (J.)
Clinique médicale de la première enfance.		Hématologie.	RUFFIÉ (J.).
Clinique de neuro-chirurgie....	LAZORTHES G.	Histologie.	BIMES.
Clinique neurologique et psychiatrique.	GÉRAUD.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	DENARD.
Clinique obstétricale.	PONTONNIER.	Hygiène et médecine sociale ..	MONNIER.
Clinique odonto-stomatologique .	CADENAT.	Immunologie.	DUCOS.
Clinique ophtalmologique.....	DEODATI.	Médecine légale et médecine du travail.	PLANQUES.
Clinique O. R. L. et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET.	Pathologie chirurgicale.	DAMBRIN.
Clinique de pneumo-phtisiologie.	DELAUDE.	Pathologie générale et médecine expérimentale.	BOULARD.
Clinique rhumatologique. . ..	RUFFIÉ (R.).	Pathologie médicale.	RIBAUT.
		Physiologie.	LAPORTE (Y.).
		Physiologie appliquée et pharmacologie.	BAISSET.
		Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE (J.).
		Thérapeutique.	DARNAUD.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie. ....MM.	GUILHEM.	Oto-Rhino-Laryngologie. . . ...MM.	CLAUX.
Anatomie pathologique.	BOUISSOU.	Physiologie.	MONTASTRUC.
Biochimie médicale.	DOUSTE-BLAZY.	Physiologie.	BESSOU.
Histologie et Embryologie. . ..	PLANEL.	Pneumo-phtisiologie.	MIGUÉRÈS.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique.....M.	FABRE (J.).	Médecine générale et Thérapeutique .....MM.	BOLLINELLI
Bactériologie, Parasitologie, Virologie. . . . . Mme	LARENG (M. B.)	Médecine générale	ARLET.
Biochimie médicale. . . . . MM.	VALDIGUIÉ P.	Pédiatrie.	DALOUS.
Carcinologie.	ESTRADE	Neurochirurgie	ESPAGNO (J.).
Chirurgie générale.	GÉDÉON.	Psychiatrie	GAYRAL
Chirurgie générale.	SARRAZIN.	Médecine générale et thérapeutique.	SUC.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.	ESCHAPASSE.	Pédiatrie	REGNIER.
Electro-Radiologie.	ROULLEAU	Médecine générale.....	RIBET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et organogénèse	MM. Juskiewenski
Anesthésiologie	Virenque C.
Bactériologie-Virologie	Mme Didier
Biophysique	MM. Regis
Biophysique	Guiraud (R.)
Cardiologie	Bounhoure
Chirurgie générale	Escat (J.)
»	Costagliola
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	Puel
Dermatologie, Vénéréologie	Dupré.
Gynécologie et Obstétrique	Pontonnier G
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	Soleilhavoup.
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang	Biermé (R.).
Médecine Générale	Rascol
Médecine générale et thérapeutique	Bès.
Médecine Interne	Fedou Robert
Médecine Interne	MM. Le Tallec
Médecine légale	Grezes-Rueff
Médecine du Travail	Pujol M.
Néphrologie	Conte J.
Neurochirurgie	Lazorthes Y.
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	Utheza Guy
Parasitologie	Larrouy.
Pédiatrie génétique médicale	Rochiccioli.
Pneumo-Phtisiologie	Albarède J.-L.
Pneumo-Phtisiologie	Jover
Physiologie	Geral (J.-P.)
Physiologie	Pagès (B.).
Radiologie	Combes (P.).
Rhumatologie	Fournie A.
Thérapeutique	Denard
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	Salvador (M.).
Urologie	Pontonnier F.
Ophtalmologie	Bec

AGREGE

Chirurgie générale . . . . . M. Gaubert.

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale . . . . . M. Souquet.

Pathologie expérimentale . . . . . M. Gleizes.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Général de l'Université . . . . . M. Prineau J.-P.

L'Université Paul-Sabatier, déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

JE DEDIE CE TRAVAIL :

A MON PERE

A MA MERE

Dont la droiture et le dévouement doivent me servir d'exemple. Je ne peux honorer que de ma reconnaissance et de mon profond amour filial la grandeur des sacrifices qu'ils ont consentis.

A MARIE-FRANÇOISE, A JEAN-ERIC

En témoignage de mon amour. Ce travail est aussi le leur.

A MES GRANDS-PARENTS

Vous m'avez toujours donné l'exemple de l'honnêteté et du travail. Avec toute ma tendresse.

A MA SŒUR

Avec ma plus grande affection.

A MON BEAU-PERE

Avec tout mon attachement et ma profonde admiration.

A LA MEMOIRE DE MA BELLE-MERE

Vous représenterez à jamais pour moi le symbole toujours vivant de la droiture et de la justice.

A MES ONCLES, TANTES ET COUSINS

Avec toute mon affection.

AUX DOCTEURS ANNIE, JACQUES,
PIERRE VALDIGUIE ET PHILIPPE CHAUVIN

A MES BEAUX-FRERES, BELLES-SŒURS
ET NEVEUX

A TOUS MES AMIS

Avec toute ma fidélité.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELAUDE

Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions de nous avoir si bien accueilli dans votre service. En nous confiant vos malades, vous nous avez fait l'honneur de croire à notre travail.

Soyez assuré de notre très vive reconnaissance et de notre fidèle et déférent attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL VALDIGUIE

Professeur de Chimie Biologique
Biologiste des Hôpitaux

Vous nous avez montré la valeur de l'esprit scientifique appliqué à la Biochimie Médicale. Votre nature généreuse et votre sens du devoir n'ont d'égal que l'immensité de votre savoir.

La reconnaissance que nous vous devons dépasse celle de l'élève. Elle est faite aussi d'un respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DARDENNE

Professeur de Clinique Médicale et Cardiologique
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu le privilège de profiter de votre enseignement et du fruit de votre expérience. Nous avons toujours trouvé en vous, à côté du Maître, un précieux conseiller.

Nous voulons vous dire toute notre fierté et notre reconnaissance de vous compter parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GUILHEM

Professeur d'Histologie et d'Embryologie

Nous avons été très sensible à l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans notre jury de thèse. Nous vous en remercions bien vivement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.L. ALBAREDE

Maître de Conférences Agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez toujours aidé tout au long de l'élaboration de ce travail.

Trouvez ici l'assurance de notre vive gratitude.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALAZEL

MONSIEUR LE DOCTEUR M. ESCAT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. ESPAGNO

Nous vous remercions de l'amitié que vous nous témoignez.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DASTAN

A MADAME DASTAN

Nous vous assurons de notre fidèle attachement et de notre profonde reconnaissance.

AUX LABORATOIRES SPECIA

Avec tous nos remerciements.

PLAN GENERAL :

1. PREAMBULE

2. STRUCTURE CHIMIQUE ET PRESENTATION

3. ETUDE PHARMACOLOGIQUE

4. TOXICITE

5. ESSAI CLINIQUE EN PNEUMOLOGIE

6. RESULTATS

7. TOLERANCE - ASSOCIATIONS

8. CONCLUSION GENERALE

PREAMBULE

De tout temps les anti-inflammatoires ont représenté une arme de premier choix dans l'arsenal thérapeutique.

Deux grands types d'affections figurent dans leurs indications :

1° d'une part, les maladies dont le point de départ est la réaction inflammatoire elle-même — le type en est la polyarthrite rhumatoïde ;

2° d'autre part, les maladies qui s'accompagnent habituellement de réactions inflammatoires — le type en est l'infection microbienne ou encore les manifestations allergiques.

Face à ces maladies, on distingue deux catégories de médications :

1° les anti-inflammatoires proprement dits, non surrénaliens — ce sont en premier lieu les salicylés, la phényl-butazone, l'indométacine et les pyrazolés.

Ces médicaments trouvent leur indication typique dans les maladies à pathogénie inflammatoire ; ils sont en outre doués de propriétés antalgiques et antipyrétiques qui élargissent leur emploi, à toute pathologie rhumatismale notamment.

2° les corticoïdes restent actuellement les médicaments les plus actifs sur la réaction inflammatoire.

Ils sont largement utilisés dans les maladies proprement inflammatoires lorsque les autres médications se sont révélées inefficaces, et devant toute manifestation inflammatoire accompagnant une affection pathologique. La prescription de ces thérapeutiques est cependant limitée par les points de tolérance : les accidents digestifs sont les plus fréquents et les plus communs à toutes.

La corticothérapie prolongée expose en outre souvent à d'autres accidents, notamment métaboliques, qui doivent faire préférer les anti-inflammatoires non stéroïdiens quand l'indication s'y prête et s'ils sont actifs.

Nous nous sommes donc intéressés au 16091 RP ou SORIPAL, des Laboratoires SPECIA, qui est un dérivé original de l'acide phénothiazique ; les études pharmacologiques que nous rapporterons plus loin montrent, en effet, que ce corps est doué d'une activité anti-inflammatoire puissante en même temps que sa toxicité et, en particulier, le pouvoir ulcérogène est minime ; comme dans le cas de la phényl-butazone et de l'indométacine, l'activité anti-inflammatoire s'exerce sans mettre en jeu l'axe hypophyso-surrénalien.

Plusieurs publications récentes ont confirmé en clinique le pouvoir anti-inflammatoire du 16091 RP qui s'associe à une action antalgique et antipyrétique notable, dans toutes les affections à pathogénie inflammatoire et, en pratique, dans toutes les maladies rhumatismales.

Plauchu et collaborateurs ont élargi le champ de prescription en utilisant le produit devant les manifestations inflammatoires « accompagnatrices » de maladies, infectieuses en particulier. En effet, l'association des corticoïdes avec les antibiotiques dans les thérapeutiques des maladies infectieuses est très courante. Outre son action de défense contre l'agression et ses propriétés antichoc, la cortisone agit localement par son effet anti-inflam-

matoire, permettant notamment une meilleure diffusion de l'antibiotique.

L'emploi d'un anti-inflammatoire non stéroïdien est donc logique. Il a été tenté, et en particulier dans les affections ORL, avec des résultats satisfaisants.

Plauchu et collaborateurs ont prescrit le 16091 RP lors de l'épidémie de grippe de l'hiver 1969 : devant les complications pulmonaires, ils ont voulu, lorsque la vie du malade n'était pas en danger, remplacer l'emploi des corticoïdes par celui de ce médicament ; les résultats obtenus ont été très satisfaisants.

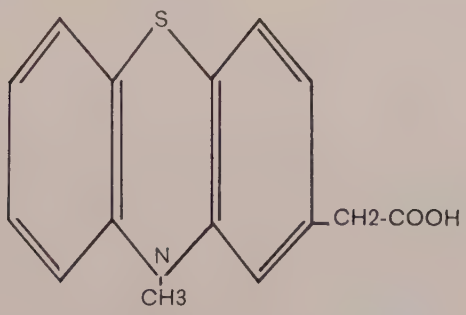
Pour notre part, nous avons orienté et limité ce travail aux applications du 16091 RP en pneumologie dans le cadre des bronchites aiguës et bronchites chroniques, broncho-emphysèmes, congestions pulmonaires et autres broncho-pneumopathies.

2. STRUCTURE CHIMIQUE ET PRESENTATION

A. Structure chimique

Le SORIPAL ou 16091 RP est un produit de synthèse des Laboratoires de Recherche RHONE-POULENC, faisant partie d'une famille chimique totalement différente de celles auxquelles appartiennent les anti-inflammatoires jusqu'alors utilisés en thérapeutique.

Le SORIPAL est l'acide (méthyl-10 phénothiazinyl-2) acétique ou Acide Métiazinique répondant à la formule développée suivante :



Relations entre la structure chimique et l'activité anti-inflammatoire des acides dérivés de la Phénothiazine

L'activité anti-inflammatoire a été étudiée par voie orale dans les techniques de l'abcès provoqué par la carragéénine chez le rat et de l'érythème dû au rayonnement UV chez le cobaye, en comparaison avec celle de l'acide métiazinique.

1° *Influence de la longueur et de la position de la chaîne acide.*

— Acides carboxyliques

Seul l'acide métiazinique est actif dans ces composés.

— Acides acétiques

L'activité anti-inflammatoire est maximale lorsque la chaîne acide se trouve en position 2.

— Acides alcanoïques

L'activité anti-inflamatoire est maximale pour la chaîne acétique.

2° *Influence du substituant à l'azote*

L'activité est maximale pour la substitution à l'azote par un groupement méthyle.

3° *Influence du degré d'oxydation du soufre*

En règle générale, les sulfoxydes et sulfones sont inactifs.

En conclusion :

L'activité anti-inflammatoire des acides carboxyliques dérivés de la phénothiazine est surtout significative lorsque le substituant sur le noyau phénothiazinique est une chaîne acétique.

Le maximum de cette activité apparaît pour une substitution en position 2 de la phénothiazine. La nature du substituant sur l'azote est également importante et le produit le plus actif est obtenu lorsque l'azote est substitué par un méthyle.

L'acide métiazinique ou acide (méthyl-10 phénothiazinyl-2) acétique est donc un produit très intéressant au point de vue anti-inflammatoire : avec ce produit le domaine des applications thérapeutiques des dérivés de la phénothiazine, déjà très étendu, s'élargit encore.

B. Présentation

Le SORIPAL est présenté sous forme de gélules dosées à 250 mg d'acide métiazinique.

La posologie quotidienne est habituellement de 1 g à 1,50 g (4 à 6 gélules), mais peut varier de 0,50 à 2 g (2 à 8 gélules). Cette dose journalière doit être fractionnée en deux à trois prises, les gélules étant ingérées de préférence au milieu des repas avec un peu de liquide.

La durée du traitement est essentiellement variable selon la nature de l'affection traitée et la réponse thérapeutique : elle peut aller de quelques jours à plusieurs mois.

3. ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1° Activité anti-inflammatoire

Elle s'exerce aussi bien sur les phénomènes cellulaires (prolifération granulomateuse) que sur les phénomènes vasculaires et liquidiens (érythème, œdème, exsudat) de la réaction inflammatoire, et cela sans mise en jeu de l'axe hypophyso-surrénalien.

L'efficacité du SORIPAL a été évaluée dans les principaux tests d'étude des anti-inflammatoires avec les résultats suivants :

1. *Abcès à la carragéénine * chez le rat ***

L'activité est exprimée par la valeur de la DA 50, qui représente la dose totale par kg *per os* provoquant chez 50 % des animaux traités une diminution du poids de l'abcès d'au moins 30 % par rapport au poids moyen des abcès chez les témoins.

2. *Œdème de la patte de rat à la carragéénine*

L'activité est exprimée par la valeur de la DA 50 qui représente la dose par kg *per os* diminuant la réaction œdémateuse de 50 % par rapport aux témoins.

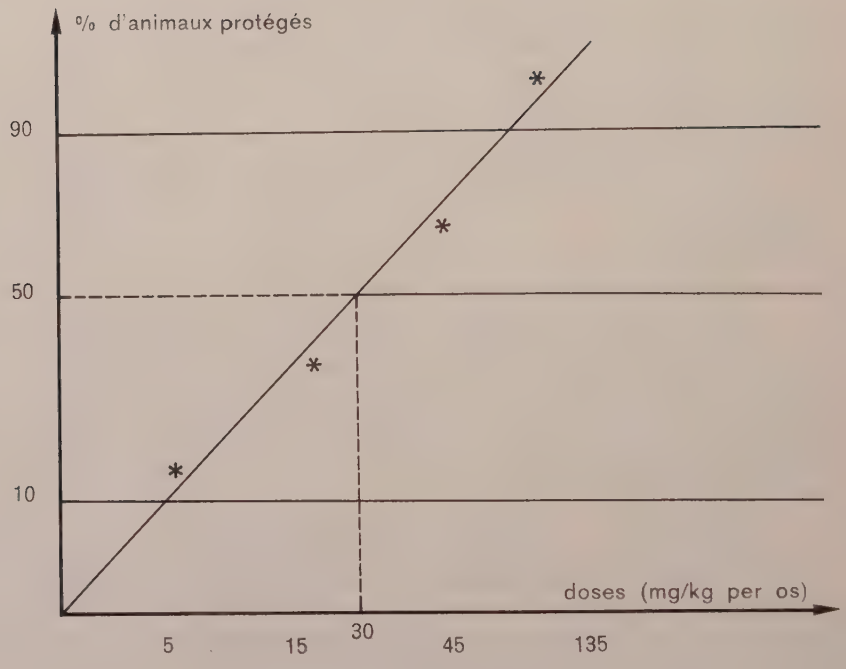
3. *Erythème aux UV chez le cobaye *.*

Dans cette technique, la DA 50 est la dose totale par kg *per os* qui diminue d'au moins 50 % l'intensité de l'érythème chez la moitié des animaux traités par rapport aux témoins.

(*) Extrait d'une algue marine (chondrus crispus).

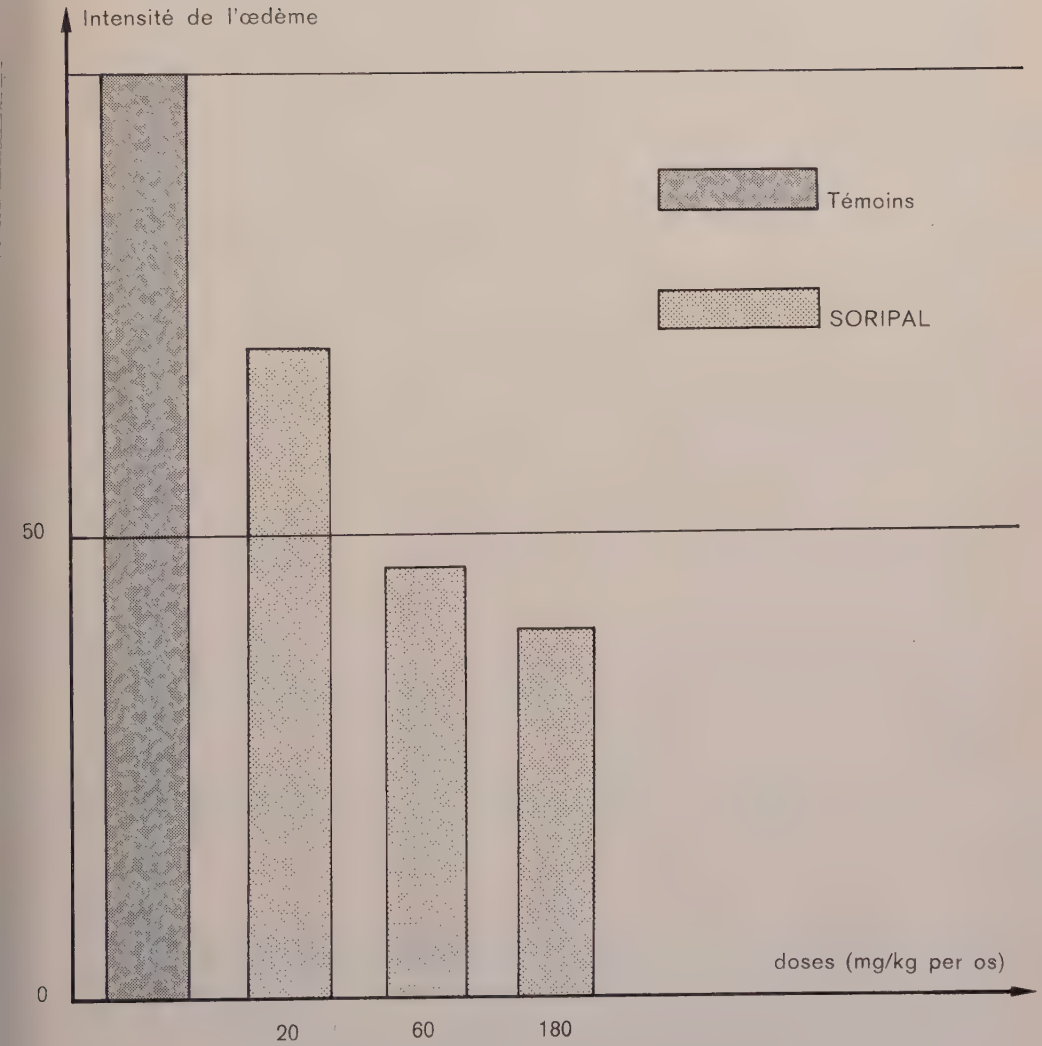
(**) Abcès obtenu 24 heures après l'injection sous-cutanée dans la région dorsale du rat de 0,5 ml d'une solution à 2 % de carragéénine dans l'eau distillée.

(*) Erythème provoqué par une irradiation de 80 secondes, un cache métallique percé de trois orifices circulaires étant placé sur le trajet du faisceau d'ultra-violets.



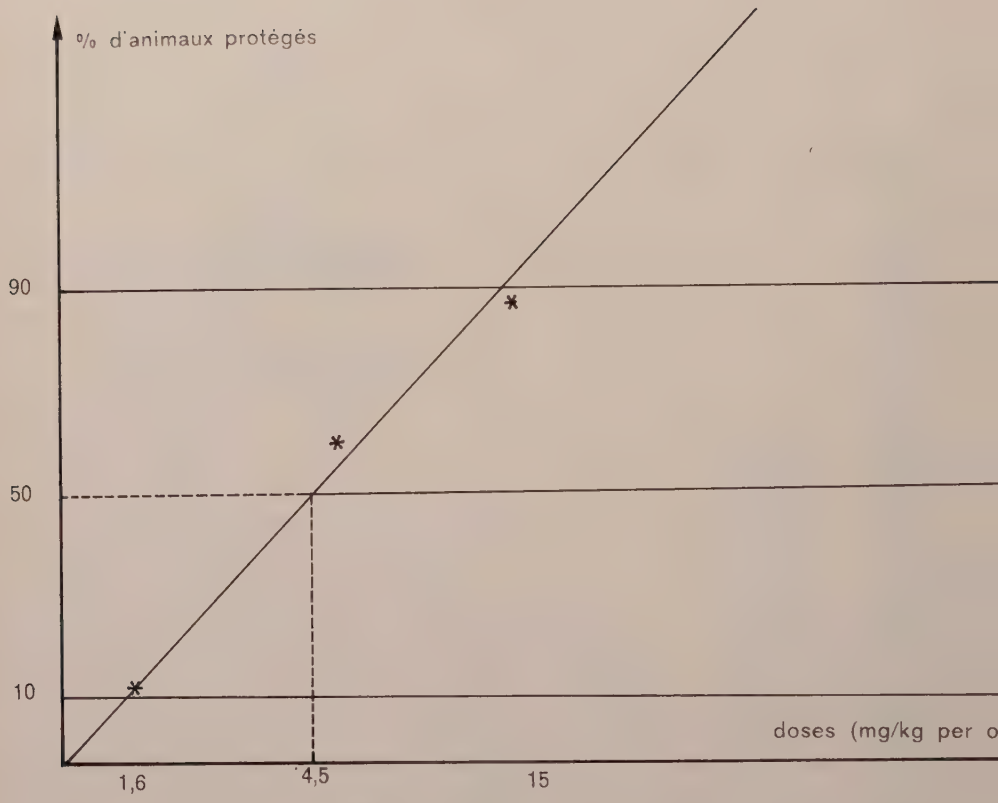
Abcès à la carragéénine chez le rat

La DA 50 du SORIPAL est voisine de *30 mg par kg per os.*



Œdème de la patte de rat à la carragéénine

La DA 50 du SORIPAL est voisine de *60 mg par kg per os.*



Erythème aux UV chez le cobaye

Le SORIPAL est particulièrement actif dans ce test, sa DA 50 étant voisine de *4,5 mg par kg per os.*

4. *Poche granulomateuse de* SELYE *chez le rat* *

L'activité est exprimée par la valeur de la DA 50 qui représente la dose quotidienne par kg *per os* provoquant chez 50 % des animaux traités une diminution du volume de l'exsudat hémorragique d'au moins 50 % par rapport au volume moyen de l'exsudat chez les témoins. Dans cette technique, le SORIPAL fait preuve d'une bonne activité, sa DA 50 étant voisine de *135 mg par kg per os* par jour pendant 7 jours.

(*) Poche granulomateuse remplie par l'exsudat hémorragique, obtenue 7 jours après l'injection sous-cutanée de 25 ml d'air et de 1 ml d'une solution d'huile de croton à 1 % dans l'huile d'olive.

5. *Polyarthrite expérimentale par adjuvant chez le rat.*

La polyarthrite est provoquée par l'injection sous-plantaire, dans une patte postérieure, d'une suspension de *mycobacterium butyricum* dans une émulsion aqueuse d'huile de vaseline ; dans ces conditions on observe, 10 à 13 jours plus tard, l'apparition d'une polyarthrite accompagnée de lésions secondaires au niveau de la queue et des oreilles.

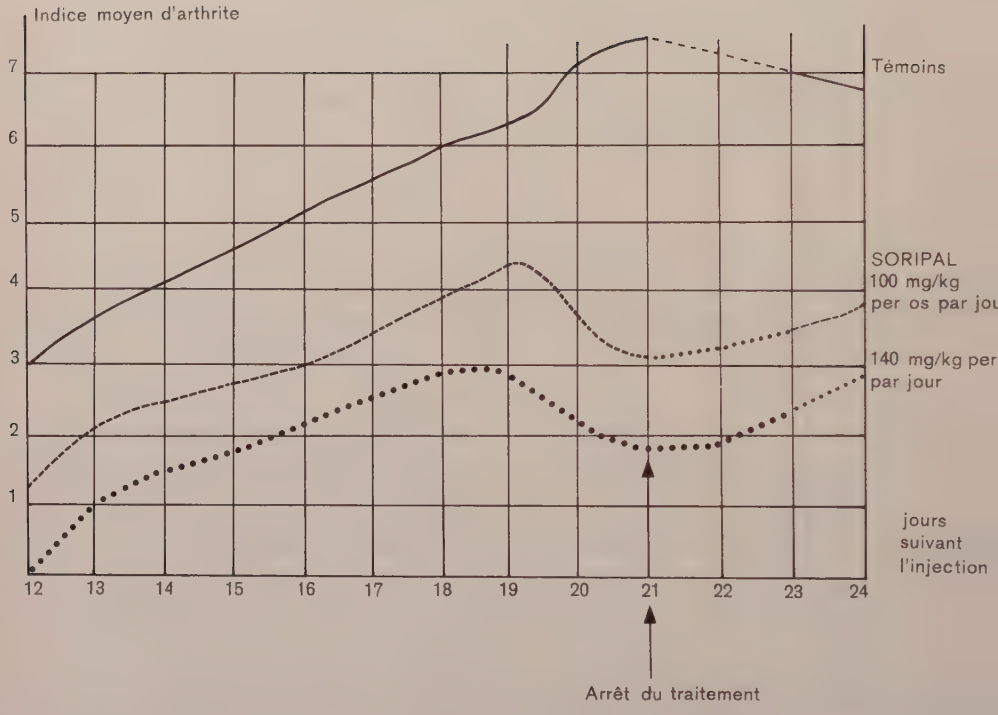
2° Activité analgésique et antipyrétique

Comme la plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiques, le SORIPAL possède des effets analgésiques et antipyrétiques.

1° *Douleur provoquée par l'injection intrapéritonéale de phénylbenzoquinone chez la souris* (*Technique de* Siegmund) :

L'activité est exprimée par la valeur de la DA 50, dose en mg/kg *per os* qui, à l'acmé de son effet, supprime chez 50 % des animaux les manifestations douloureuses.

Dans ce test d'étude des analgésiques antithermiques, la DA 50 du SORIPAL est voisine de *90 mg par kg per os.*

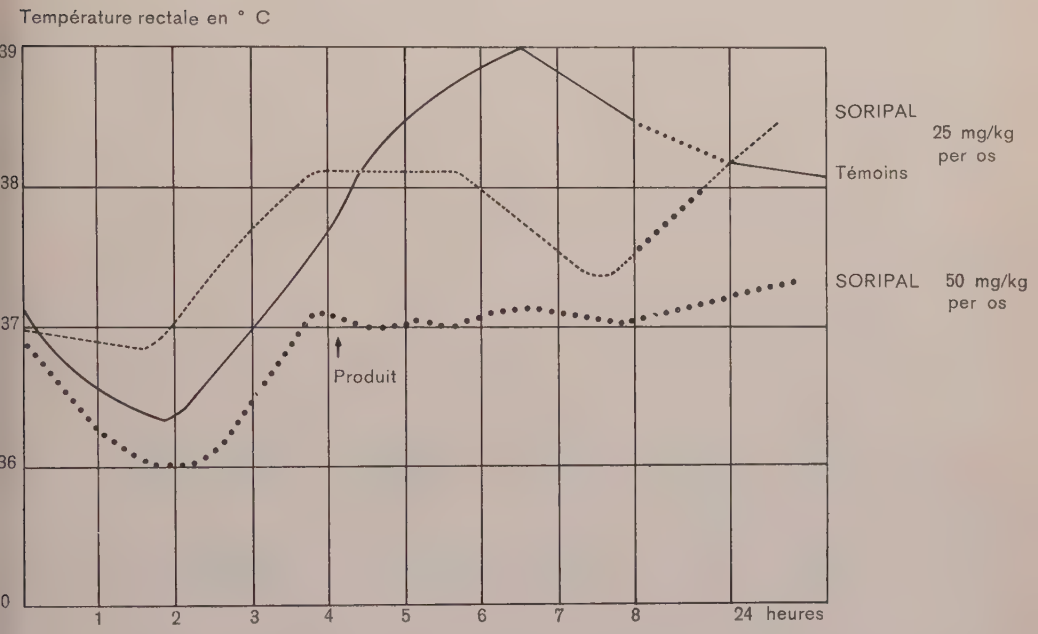


Polyarthrite expérimentale par adjuvant chez le rat

Le SORIPAL exerce une action protectrice très nette aux doses quotidiennes de *100 à 140 mg/kg per os* pendant 18 jours (6 jours par semaine pendant trois semaines), la première administration étant effectuée le jour de l'injection.

2° *Hyperthermie provoquée par l'injection sous-cutanée de levure de bière chez le rat :*

Comme le montre ce graphique, le SORIPAL abaisse fortement, aux doses de 25 à 50 mg par kg *per os*, l'hyperthermie ** induite chez le rat par la levure de bière.



(**) Il importe de signaler que le SORIPAL exerce une activité anti-pyrétique vraie ; en effet, même à la dose de 100 mg par kg **per os,** il est dépourvu d'activité hypothermisante chez le rat normal.

3° Activité antibradykinine :

L'efficacité du SORIPAL revêt à cet égard un intérêt qui mérite d'être souligné, étant donné le rôle important actuellement attribué aux kinines dans le mécanisme de l'inflammation et dans la genèse de la douleur qui apparaît au niveau des tissus enflammés.

— Douleur provoquée par l'injection intrapéritonéale de bradykinine chez la souris :

L'activité est exprimée par la valeur de la DA 50, dose en mg par kg *per os* qui supprime, chez 50 % des animaux, les manifestations douloureuses.

Dans cette technique, le SORIPAL exerce une activité très nette, sa DA 50 étant voisine de *17 mg par kg per os.*

— Bronchospasme à la bradykinine chez le cobaye (technique de Konzett) :

L'activité du SORIPAL dans ce test est exprimée par la valeur de la DA 50, dose en mg par kg par voie veineuse qui, chez 50 % des cobayes, diminue le bronchospasme des animaux traités d'au moins 50 % par rapport à la valeur du bronchospasme témoin.

La DA 50 du SORIPAL est voisine de *2,5 mg par kg* par voie veineuse.

Il convient de noter que l'efficacité du SORIPAL dans ce test est bien le reflet d'une activité antibradykinine spécifique étant donné qu'il ne modifie pas le spasme bronchique provoqué par l'histamine, la sérotonine ou l'acétylcholine.

4° Activité ulcérogène

L'étude expérimentale de tout anti-inflammatoire implique l'évaluation systématique d'une activité ulcérogène, que l'on sait inhérente à ce type de médicament.

Cette recherche a été effectuée chez le rat au moyen de la technique de ROBERT et NEZAMIS :

	Dose en mg par kg par jour per os pendant 4 j.	*Indice ulcère moyen* *
Témoins non traités.	0	0,3
SORIPAL	20	0,1
	40	0,4
	80	0,5
	160	1,0

De ce tableau, il ressort que le SORIPAL est pratiquement dépourvu d'activité ulcérogène jusqu'à la dose de 80 mg par kg *per os ;* pour observer une légère action ulcérogène, il faut atteindre 160 mg par kg *per os,* dose dépassant largement la dose active.

5° AUTRES ACTIVITÉS PHARMACOLOGIQUES

Le SORIPAL est dépourvu d'activités antihistaminique, antisérotonine et spasmolytique.

Il n'a aucun effet sur les systèmes cardiovasculaire, respiratoire et neurovégétatif.

(*) L'« indice ulcère moyen » est établi en fonction de l'intensité des phénomènes hémorragiques macroscopiquement visibles à l'examen de la muqueuse gastrique, les estomacs des animaux étant prélevés 24 heures après la dernière administration orale du produit.

Dans le domaine du système nerveux central, il est pratiquement inerte dans les diverses techniques d'étude des sédatifs et neuroleptiques.

Enfin, le SORIPAL ne modifie pas la glycémie, n'exerce aucune action significative sur la diurèse, sur les taux urinaires de sodium, de potassium et de chlore et n'entraîne aucune modification de la cholérèse.

4. TOXICITE

1° *Toxicité aiguë chez la souris et chez le rat*

Espèce	*Voie d'administration*	SORIPAL DL 50 * en mg par kg
Souris	intraveineuse	350
	intrapéritonéale	380
	sous-cutanée	500
	orale	800
Rat	orale	500

2° *Toxicité à terme chez le rat et chez le chien*

Le SORIPAL, administré par voie orale à la posologie journalière de 60 mg par kg pendant 3 mois, aussi bien chez le rat que chez le chien, ne provoque ni trouble important des grandes fonctions ni atteinte parenchymateuse des divers organes. Cette même dose journalière a été également bien tolérée au cours d'une étude d'une durée de un an chez le chien.

3° *Recherche d'une éventuelle action tératogène*

Le SORIPAL n'exerce aucune activité tératogène à la dose de 60 mg par kg *per os* chez la souris, la rate et la lapine.

(*) La DL 50 est la dose qui tue la moitié des animaux appartenant à un même lot d'expérimentation.

EN CONCLUSION

Le SORIPAL est un anti-inflammatoire non stéroïdique, doué en outre de propriétés analgésique, antipyrétique et antibradykinine, tout en étant peu toxique et dépourvu d'autres propriétés pharmacologiques notables, en particulier du point de vue de l'action centrale.

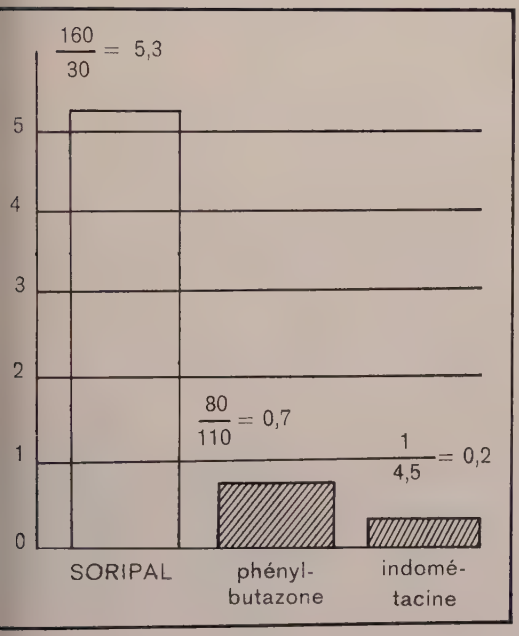
La position privilégiée du SORIPAL vis-à-vis des autres anti-inflammatoires non stéroïdiques apparaît essentiellement lorsque l'on envisage la tolérance gastrique d'une part et la toxicité aiguë d'autre part, de ces produits par rapport à leurs activités respectives : les diagrammes ci-contre objectivent, chez le rat, les rapports :

$$\frac{\text{dose minimale ulcérogène } *}{\text{dose active}} \quad \text{et} \quad \frac{\text{dose toxique}}{\text{dose active}}$$

en prenant par exemple comme test d'activité l'abcès à la carragéénine **, les trois médicaments étant administrés *per os*.

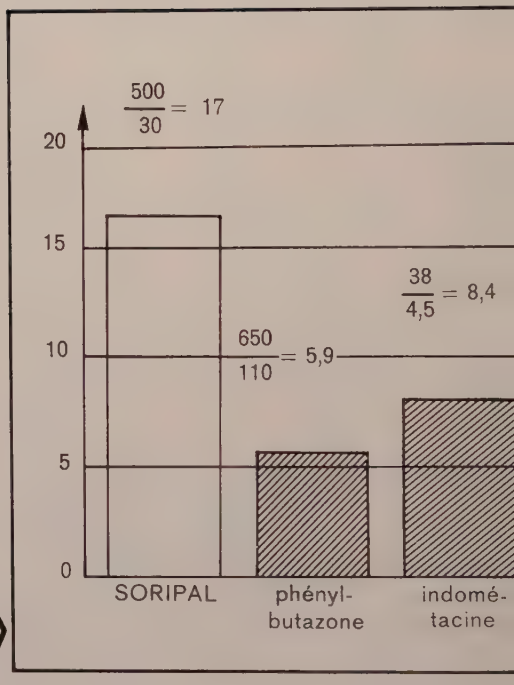
(*) La dose minimale ulcérogène est celle correspondant à un « indice ulcère moyen » voisin de 1.

(**) La supériorité du SORIPAL sur la phénylbutazone et l'indométacine se retrouve également si l'on prend comme test d'activité l'œdème de la patte du rat à la carragéénine et l'hyperthermie par injection sous-cutanée de levure de bière chez le rat.



Rapport :

$$\frac{\text{dose minimale ulcérogène en mg/kg per os}}{\text{dose active 50 en mg/kg per os}}$$



Rapport :

$$\frac{\text{dose léthale 50 en mg/kg per os}}{\text{dose active 50 en mg/kg per os}}$$

EXPERIMENTATION CLINIQUE

Protocole d'expérimentation

Nous avons expérimenté le 16091 RP de janvier à mai 1971. Parmi les observations recueillies, nous en avons retenu 31 qui permettent de juger valablement de l'efficacité de ce produit et de sa tolérance.

Posologie

Le produit nous a été fourni sous forme de gélules dosées à 250 milligrammes. La posologie habituelle, est de 1 g à 1,5 g par jour, 4 à 6 gélules réparties en trois prises et en prenant le soin de faire absorber ces gélules pendant les repas.

Le traitement a duré en moyenne quinze jours à trois semaines.

Choix des malades

Parmi les 31 malades, les 2/3 étaient du sexe masculin et les âges s'échelonnaient de 19 à 88 ans.

Les maladies traitées se répartissaient comme suit :

— bronchites aiguës ou chroniques	8 cas
— congestions pulmonaires à pyogènes	6 cas
— pleurésies dont :	
- 3 pleurésies purulentes - 2 pleurésies sérofibrineuses - 1 pleurésie chez un cirrhotique	6 cas
— broncho-emphysème	3 cas

— asthme 3 cas
— insuffisance respiratoire 3 cas
— grippe aiguë 1 cas
— cortico-pleurite 1 cas

Critères d'efficacité

Les critères choisis furent :

1° *des critères généraux*

L'effet antipyrétique nous paraît indiscutable.

2° *des critères biologiques*

L'effet sur la VS nous paraît spectaculaire : en moins de quinze jours la VS tombe de près de 50 % chez plus des trois quarts de nos malades.

L'effet sur la leucocytose et la polynucléose nous paraît aussi intéressant.

3° *Les critères radiologiques*

Même si l'on ne peut parler de nettoyage radiologique, il nous est apparu que les améliorations ont été assez nombreuses.

4° *Les critères cliniques*

Si quelques cas spectaculaires d'amélioration clinique ont existé portant sur un point de côté ou un dyspnée, l'effet le plus marquant a été celui qui a porté sur la disparition de la toux avec réduction importante de l'expectoration. Ces critères nous ont permis de classer nos résultats en 4 catégories : excellents, bons, moyens, nuls ou ininterprétables.

LES INDICATIONS

1° *Les bronchites aiguës ou chroniques*

Elles constituent l'une des indications de choix de ce produit.

En effet, dans 8 cas traités nous avons eu 4 excellents résultats, 3 bons résultats et 1 résultat moyen.

Le plus souvent nous avons prescrit simultanément le SORIPAL avec un ou plusieurs antibiotiques (Vibramycine, Thiophénicol, Totapen...) en commençant par l'antibiothérapie pendant quelques jours puis en y associant le SORIPAL. Dans ces conditions, l'effet nous a paru très bénéfique pour le malade en ce qui concerne la dyspnée mais surtout la toux et l'expectoration.

2° *Les congestions pulmonaires à pyogènes*

Le 16091 RP a été associé, chez six malades, à des antibiotiques à visée pulmonaire. Dans les cas où la pneumopathie n'était pas très sévère, nous avons donc demandé au produit l'action que l'on demande fréquemment aux corticoïdes en association à l'antibiothérapie.

Le résultat est probant, et les malades qui ont été traités par le SORIPAL ont eu une évolution plus rapide vers la guérison que ceux qui ont bénéficié de l'antibiothérapie seule.

En effet, à la dose de 1,50 g par jour, l'action sur la température et sur les signes généraux est obtenue en vingt-quatre à soixante douze heures. La guérison clinique se fait en moyenne en 3 ou 4 jours (toux, expectoration, point de côté et signes auscultatoires). Enfin, la guérison radiologique nous paraît nettement accélérée : elle a été obtenue en moyenne en huit à dix jours.

En somme, sur 6 malades, nous avons eu :

— une action nulle (chez un vieillard en très mauvais état général) ;

— un résultat excellent, avec une amélioration en moins de 24 heures, disparition d'une dyspnée en particulier ;

— quatre bons résultats.

3° *Les pleurésies*

Nous en avons traité plusieurs types :

Trois pleurésies purulentes dont une pleurésie purulente enkystée postérieure traitée par terramycine intramusculaire plus céphaloridine, en association à 1,50 gr de SORIPAL a donné lieu à un remarquable résultat : chute de la température en quatre jours, disparition de l'expectoration et surtout nettoyage de l'image hydro-aérique, avec amincissement des parois de la poche en dix jours.

Deux pleurésies séro-fibrineuses douloureuses (l'une post-traumatique, l'autre secondaire à une pneumopathie), ont vu une bonne action du 16091 RP, en particulier sur l'élément douloureux.

Une pleurésie chez un cirrhotique n'a été améliorée que de façon moyenne.

4° *Les broncho-emphysèmes*

Nous en avons traité trois cas et obtenu deux bons résultats et un résultat moyen.

Il semble en effet que si l'on peut agir avec une certaine aisance sur l'élément bronchique, il paraît plus délicat d'atteindre l'élément emphysème. Nous avons pu particulièrement juguler chez un de nos malades l'élé-

ment infectieux puisque la VS qui était à l'origine à 110-124 est passée en treize jours à 66-103, puis quinze jours plus tard à 22-48. Le SORIPAL a été alors arrêté et une dizaine de jours après, un nouveau contrôle devait nous montrer une VS remontant à 49-91.

5° *L'asthme*

C'est dans cette maladie que nous avons pu établir de façon précise l'efficacité proprement anti-inflammatoire du SORIPAL : en effet, même si l'amélioration clinique de deux malades sur trois nous a paru intéressante, le plus grand intérêt à nos yeux a été de pouvoir substituer les corticoïdes chez un asthmatique cortico-dépendant, par le SORIPAL. Progressivement, nous avons réduit la dose de corticoïdes (Betnesol) de 6 jusqu'à 2 comprimés, puis nous avons pris le relais par le SORIPAL : le malade a très bien supporté cette substitution et nous avons pu alors maintenir le SORIPAL à la dose de 4 comprimés par jour.

6° *Les insuffisances respiratoires*

C'est dans ce domaine, surtout si l'on s'occupe de malades chroniques, que le SORIPAL nous a donné les moins bons résultats. Nous avons pu agir sur la toux et l'expectoration de façon relative, sans être très efficace sur la dyspnée. Il semble toutefois que si l'on maintient un traitement de longue durée, on puisse obtenir une amélioration comme nous l'avons eu chez un de nos malades où le bilan spirographique a été sensiblement amélioré avec une capacité vitale passant de 2300 à 2700 et un coefficient de TIFFENEAU de 43,5 à 44,5 après trois semaines de traitement.

7° *La grippe aiguë*

Un épisode grippal fébrile à 40°, avec images pulmo-

naires hilifuges, a donné un bon résultat avec le traitement antibiotique associé à 1,50 gr de SORIPAL, en cinq jours.

8° *Une cortico-pleurite*

Nous avons eu dans cette affection un très bon résultat, tant au point de vue clinique où nous avons agi avec efficacité sur la température, la toux et l'expectoration, qu'au point de vue radiologique où nous avons obtenu un nettoyage de l'opacité de la base gauche.

Il s'agissait d'un adolescent de 19 ans que nous avons traité avec une association : Transcycline, Bactrim et SORIPAL, 6 gélules par jour.

LES OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous nous proposons de détailler ici quelques observations afin de préciser les circonstances cliniques qui nous ont amené à utiliser le SORIPAL, ainsi que les effets thérapeutiques que nous avons obtenus.

Observation N° 1 :

BL... J. — Malade de 74 ans, retraité, qui présente depuis l'âge de 40 ans une bronchite chronique ayant nécessité trois hospitalisations, associée à un élément asthmatiforme depuis dix ans. Le malade est à nouveau hospitalisé pour poussée de surinfection bronchique.

A l'examen, on note des signes de bronchite dyspnéisante avec toux grasse et fréquente, suivie d'une expectoration mucopurulente abondante. Il existe en outre un retentissement cardiaque droit.

L'examen radiologique nous montre une majoration des hiles pulmonaires avec image de scissurite droite, augmentation de la trame bronchoalvéolaire et début d'emphysème.

L'exploration fonctionnelle respiratoire fait la preuve d'un syndrome mixte essentiellement obstructif. La biologie devait

objectiver une leucocytose (9200) avec polynucléose (85 %) et une élévation de la VS à 63-93.

Le traitement mis en œuvre est alors : Thiophénicol 2 intramusculaires par jour, Totapen 2 intramusculaires par jour, Neutraphylline 2 intraveineuses par jour, et SORIPAL 6 gélules par jour.

Treize jours après, nous devions noter une nette amélioration clinique avec régression de la dyspnée, disparition presque totale de la toux et légère expectoration muqueuse.

Parallèlement, dans le même temps, la VS était tombée à 30-60. Le SORIPAL était maintenu pendant huit jours et notre malade quittait le service à ce moment-là.

Observation N° 2 :

MA... A., 70 ans, agriculteur. — Malade hospitalisé pour bronchite chronique avec insuffisance respiratoire surajoutée.

Aucun antécédent particulier, sinon une pleurésie du côté droit lors du service militaire.

A l'examen, on constate tous les signes de bronchite chronique associés aux signes d'insuffisance respiratoire et confirmés par la radiographie.

Ce malade est alors mis sous respirateur dont l'arrêt devait entraîner des troubles de l'hématose (perturbations gazométriques).

Le traitement est commencé le 2 avril et sera maintenu jusqu'au 15 avril : il s'agit de Totapen, Thiophénicol et SORIPAL, 6 gélules par jour.

Pendant cette durée, on devait constater une diminution très importante de la dyspnée, de la toux et de l'expectoration avec, parallèlement, une amélioration spirographique qui montrait toujours un syndrome mixte à prédominance obstructive, mais où les valeurs étaient devenues du 2 au 15 avril :

Capacité Vitale	2 300	devenant 2 700	le 15 avril
Volume Résiduel × 100 / Capacité Totale	59,5	devenant 48,5	le 15 avril
TIFFENEAU	43,5	devenant 44,5	le 15 avril

Observation N° 3 :

NO... J.M. — Malade de 27 ans, instituteur, hospitalisé pour

pleurésie de la base gauche.

L'interrogatoire révèle l'existence dix ans plus tôt de douleurs au niveau de la base gauche.

Le malade présente un léger fébricule à 37° 6 et à l'examen on constate une dyspnée très importante, l'auscultation montrant un trou auscultatoire au niveau de cette base gauche. Le murmure vésiculaire est nul, la palpation des vibrations vocales est diminuée à gauche et, en outre, il existe une matité de la base gauche.

Au point de vue fonctionnel, la douleur est importante, le malade tousse, mais il n'y a pas d'expectoration.

La radiographie pulmonaire confirme l'existence d'un important épanchement de la base gauche. La ponction pleurale ramène alors de très nombreux polynucléaires, mais les cultures restent stériles.

Ce malade est mis sous SORIPAL (6 gélules par jour) dès le lendemain de son arrivée, traitement associé à Totapen, 2 g par jour. La VS est alors de 82-119.

Cinq jours après, la douleur est réduite, la température devient normale. Dix jours plus tard, la dyspnée est beaucoup moins importante, la douleur a disparu, et la VS est à 40-72. En outre, l'image radiologique est très améliorée par un nettoyage spectaculaire de l'épanchement.

Ce malade devait quitter le service une semaine plus tard.

Observation N° 4 :

MO... L. — Malade de 65 ans, agriculteur, hospitalisé pour broncho-emphysème.

Cet homme présente une bronchite chronique depuis dix ans avec toux très fréquente, ramenant une expectoration muco-purulente très abondante, et des signes d'emphysème surajoutés.

Le malade est hospitalisé avec une fièvre de 39°-39° 5, et à l'examen il présente une dyspnée d'effort, avec toux et expectoration muco-purulente abondante ; le thorax est en tonneau, le murmure vésiculaire est diminué, et il existe de petits râles crépitants fins au niveau de la base droite.

La radiographie montre une accentuation de la trame pulmonaire et des signes d'emphysème.

Le traitement mis en œuvre est alors : Vibramycine 1 comprimé et SORIPAL, 6 gélules par jour.

Au bout de six jours, la température se normalise et la VS est à ce moment-là de 43-66.

La toux et l'expectoration sont améliorées en vingt jours, l'expectoration devient peu importante perdant surtout son caractère purulent.

Le SORIPAL est maintenu, la VS, quarante jours après le début du traitement, est de 11-30 et s'abaisse quinze jours plus tard à 1-2. Ce résultat encourageant chez un malade chronique a donc été obtenu après deux mois de traitement, mais au cours de cette même période, on doit dire que l'emphysème a été peu modifié.

Observation N° 5 :

AH... R. — Malade de 62 ans, maçon, hospitalisé pour décompensation de bronchite chronique avec insuffisance respiratoire chez un ancien broncho-emphysémateux.

Vieux tousseur depuis vingt-trois ans, ce malade présente à l'examen des signes d'insuffisance respiratoire aiguë, associés à un broncho-emphysème avec augmentation de la perception des vibrations vocales, abolition du murmure vésiculaire et matité des deux champs pulmonaires.

A la radiographie, il existe une augmentation de volume de l'artère pulmonaire et une opacité de la région hilaire droite, confirmée par tomographie, évoquant un kyste surinfecté.

Ce malade complexe présente une VS à 110-124 et le traitement qu'il reçoit est composé de Solupred, 3 comprimés par jour, et de SORIPAL, 4 gélules par jour.

Au bout d'une semaine, la toux régressait, et après treize jours la VS tombait à 66-103 pour devenir, quinze jours plus tard, 22-48 ; à ce moment-là, la toux avait pratiquement disparu et l'expectoration était nulle, mais la dyspnée restait permanente. Devant cette amélioration clinique relative, nous avons arrêté le SORIPAL. Un nouveau contrôle hématologique, deux semaines plus tard, devait nous montrer une VS remontant à 49-91.

Observation N° 6 :

GO... M. — 63 ans, ajusteur, hospitalisé pour bilan d'asthme en raison de récentes crises sévères et répétées. Ce malade, qui présente en outre des épisodes de bronchite hivernale, est asthmatique depuis quatre ans, ses crises s'aggravant progres-

sivement au cours de cette période, nécessitant finalement un arrêt définitif du travail.

Lors de cette aggravation, le malade avait été mis sous corticoïdes (Betnesol) et il est actuellement cortico-dépendant.

A l'examen, il existe une dyspnée d'effort avec bradypnée expiratoire, et des râles sibilants diffus.

La radiographie montre l'existence de micronodules avec accentuation de la trame pulmonaire.

Au point de vue biologique, la VS est à 17-30, la spirographie objectivant un syndrome mixte relativement mineur.

Le traitement est alors deux intraveineuses de Neutraphylline, Péritrate 2 comprimés, Vibramycine 2 comprimés, et Betnesol, 6 comprimés par jour, dose progressivement diminuée à 4, 2 puis 1 comprimé, le schéma thérapeutique adopté étant :

Betnesol :

6 comprimés le premier jour	
4 comprimés les 2 jours suivants	
2 comprimés les 2 jours suivants	
1 comprimé les 2 jours suivants	associé à 4 gélules de SORIPAL les 2 jours suivants.
1/2 comprimé les 2 jours suivants	associé à 5 gélules de SORIPAL les 2 jours suivants.

Puis on arrête le Betnesol pour passer à 6 gélules par jour de SORIPAL, cette substitution progressive d'un corticoïde par un anti-inflammatoire non stéroïdique étant très bien tolérée, établissant par la même occasion la puissante activité anti-inflammatoire du SORIPAL.

Le SORIPAL était maintenu par la suite à 4 gélules par jour chez ce malade.

Observation N° 7 :

MA... M. — 63 ans, magasinier, hospitalisé pour dyspnée d'effort avec crise d'asthme chez un bronchiteux chronique ayant présenté de 1955 à 1963 une insuffisance respiratoire subaiguë.

L'interrogatoire révèle une sensation de frisson et d'étouffement avec dyspnée nocturne quotidienne ramenant une expec-

toration épaisse et visqueuse. L'examen montre des râles sibilants dans la partie moyenne de l'hémithorax droit, des râles ronflants au niveau de la base gauche, et une toux fréquente avec expectoration mucopurulente abondante, surtout nocturne.

A la radiographie pulmonaire, il existe des séquelles pleurales droites, des images d'allure fibreuse disséminées et une surdensité évoquant une calcification. La VS est à 57-97.

La spirographie montre un créneau avec syndrome mixte sévère.

Le traitement était : Vibramycine, 1 comprimé, Ozothine, 2 suppositoires, et SORIPAL, 6 gélules.

Progressivement, la toux diminuait, l'expectoration perdait son caractère purulent en une semaine.

Quinze jours après le début du traitement, la dyspnée était moins importante, mais la radiographie était peu modifiée ; on notait simplement un réduction de la VS à 22-43.

Il s'agit donc d'un résultat très moyen chez un malade du reste assez compliqué.

Observation N° 8 :

SA... L. — 19 ans, maçon, présentant depuis huit jours une sensation de malaise avec température à 38° 5, toux, amaigrissement, asthénie.

A l'examen, on note une toux assez fréquente avec expectoration mucopurulente, et une dyspnée d'effort modérée sans cyanose. De plus, il existe une abolition du murmure vésiculaire au niveau de la base gauche, ainsi qu'une absence de perception des vibrations vocales ; la percussion montre une matité de l'hémithorax gauche. La radiographie révèle alors une opacité de la base gauche du type cortico-pleurite d'étiologie vraisemblablement bactérienne ; la spirographie confirmant un syndrome restrictif très important.

La VS est alors : 16-36.

Le traitement mis en œuvre est : Transcycline, 2 intraveineuses par jour, Bactrim, 4 comprimés, et SORIPAL, 6 gélules. En quelques jours, la température s'abaissait à 37° 3, la toux disparaissait, le malade reprenait de l'appétit. En dix jours, un contrôle radiologique devait nous montrer un nettoyage de l'opacité de la base gauche, confirmant le résultat clinique encourageant des premiers jours.

RESULTATS :

En résumé sur 31 cas cliniques nous avons obtenu les résultats d'ensemble suivants :

INDICATIONS	RÉSULTATS			
SUR 31 CAS CLINIQUES :	*Excellents*	*Bons*	*Moyens*	*Nuls ou ininterprétables*
8 bronchites aiguës ou chroniques	4	3	1	
6 congestions pulmonaires à pyogènes	1	4	1	
3 broncho-emphysèmes		2	1	
3 asthmes		2		1
6 Pleurésies, dont : 3 p. purulentes		2	1	
2 p. séro-fibrineuses		2		
1 p. chez un cirrhotique			1	
3 Insuffisances respiratoires		1	1	1
1 Grippe aiguë		1		
1 Cortico-pleurite	1			

Ces indications ne sont, bien évidemment, pas limitatives : nous aurions souhaité pouvoir utiliser le SORIPAL dans d'autres affections telles que les abcès pulmonaires

ou les dilatations de bronches pour ne citer que celles-là. Nous pensons en effet, que nous aurions obtenu des résultats aussi encourageants. De même, certains auteurs jugent que dans les pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses, au même titre que la corticothérapie générale, le SORIPAL constitue un adjuvant précieux du traitement tuberculostatique spécifique de ces pleurésies : il a procuré, en effet, dans bon nombre de cas, des résultats très appréciables pouvant aller jusqu'à la guérison de l'épanchement sans séquelles.

Le recours au SORIPAL mérite, en tout cas, d'être envisagé lorsque les corticostéroïdes sont contre-indiqués.

7. TOLERANCE — ASSOCIATIONS

A. Tolérance

Au cours de notre expérimentation clinique nous avons été frappés par l'excellente tolérance du SORIPAL, par rapport aux classiques inconvénients digestifs des autres anti-inflammatoires oraux. Toutefois chez deux de nos malades, nous avons dû arrêter la prescription car ces sujets se plaignaient de douleurs gastriques ; mais, en réalité, il s'agissait de malades indisciplinés qui n'absorbaient pas notre produit pendant les repas, mais en dehors de ceux-ci. On sait en effet que les troubles digestifs représentent l'inconvénient majeur des anti-inflammatoires, tant par leur fréquence que par leur gravité éventuelle (nécessitant souvent l'interruption du traitement) ; sans doute, le SORIPAL ne met-il pas totalement à l'abri de tels incidents, mais la proportion et l'intensité en sont considérablement restreintes, n'impliquant qu'exceptionnellement l'abandon du médicament. Parmi ces incidents il convient de signaler la possibilité de gastralgies généralement discrètes (à type de brûlures, de crampes ou de pesanteurs épigastriques), qui peuvent être, du reste, prévenues ou calmées par l'administration concomitante d'un gel d'alumine, par exemple ; plus rarement, il pourrait s'agir de nausées, vomissements, voire de troubles intestinaux (diarrhée).

Quant à la tolérance générale du SORIPAL, elle n'appelle guère de commentaires, si l'on excepte l'éventualité de manifestations urinaires à type de brûlures à la miction ou de pollakiurie (sans modification du sédiment

urinaire), que nous n'avons d'ailleurs jamais observées.

Enfin, de même qu'avec les autres anti-inflammatoires, ont été parfois signalées par certains auteurs, des éruptions cutanées prurigineuses ou non, habituellement fugaces ; elles cèdent, en tout cas, à la suspension du traitement (justifiée par mesure de prudence) et ne récidivent pas forcément à la reprise de celui-ci.

En outre, les examens biologiques portant sur l'hémogramme, l'azotémie, la glycémie, les fonctions hépatiques et l'exploration de l'hémostase ont été normaux (en dehors de rares et discrètes modifications, dissociées et peu significatives de certains tests hépatiques). Il faut toutefois noter que l'acide métiazinique et ses métabolites présents dans le sang et les urines peuvent entraîner des perturbations dans certains dosages (ou recherches) biologiques : dosage de l'acide urique, de la bilirubine dans le sang ; recherche de l'albumine, de l'urobiline, des sels et des pigments biliaires, des porphyrines, dosage des stéroïdes et de l'acide hydroxyindole-acétique dans les urines. Des techniques spéciales doivent être alors mises en œuvre (ou le traitement interrompu pendant trois à quatre jours).

B. Associations

Le SORIPAL peut être associé, sans modification de l'activité et de la tolérance respectives des constituants de l'association, à de multiples médications parmi lesquelles il faut citer les antibiotiques, les diurétiques, les vaso-dilatateurs, les anticoagulants, les autres antalgiques et anti-inflammatoires, les hormones, les hypoglycémiants, les neuroleptiques et les sédatifs.

CONCLUSION GENERALE

L'intérêt fondamental du SORIPAL réside dans le fait qu'il allie à sa puissante et polyvalente efficacité, l'avantage d'une tolérance habituellement très satisfaisante aux doses usuelles, ce qui lui confère une place de choix parmi les médicaments d'orientation thérapeutique analogue.

Le SORIPAL répond de fait à toutes les indications de la thérapeutique anti-inflammatoire et antalgique aussi bien en rhumatologie qui jusqu'à présent constituait le domaine d'élection, que dans diverses autres disciplines médicales, pour toutes les affections justiciables d'une action antiphlogistique et notamment en pneumologie. Dans ces différents domaines, l'effet thérapeutique propre du SORIPAL a été, dans un premier stade, apprécié d'après plusieurs centaines d'observations réunies par divers experts cliniciens (une fois éliminés, évidemment, tous les cas ininterprétables du fait de l'association avec d'autres traitements à visée anti-inflammatoire).

Ultérieurement, l'élargissement de l'étude clinique a confirmé sur une plus vaste échelle la valeur du SORIPAL ainsi que son excellente maniabilité.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse, Décembre 1971

Le Président de Thèse — *Le Président de l'Université*

A. DELAUDE — L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1. Baltzly (R.), Harfenist (M.) et Webb (F.J.). : *J. amer. chem. Soc.*, 1946, *68*, 2 673.

2. Bellalouna (A.), Missirliu (M.F.), Perles (L.), Rascovski (S.) et Roeser (J.) : *Rev. Prat.*, 1970, *20*, 667.

3. Benitz (K.F.) et Hall (L.M.) : *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1963, *144*, 185.

4. Benzi (G.), Crema (A.) et Frigo (R.M.) : *J. Pharm. Sciences*, 1965, *54*, 1 689.

5. Boutelier (D.) : *Entretiens de Bichat, Thérap.*, 1969, 239.

6. Bovet (D.) et Staub (A.N.) : *C.R. Soc. Biol.*, 1947, *124*, 547.

7. Braun (C.), Guzman (E.), Horton (E.W.), Lim (R.K.S.) et Potter (G.D.) : *J. Physiol.*, Londres, 1961, *155*, 13.

8. Bucher (K.) : *Helv. Physiol. Acta*, 1959, *17*, 329.

9. Burger (A.) et Clements (J.B.) : *J. org. Chem.*, 1954, *19*, 1 113.

10. Carmack (M.) et Spielman (M.A.) : *Organ. React.*, 1946, *3*, 83.

11. Cauquil (G.) et Casadevall (A.) : *Bull. Soc. chim.*, 1955, 768.

12. Cauquil (G.), Casadevall (A.) et Casadevall (E.) : *Bull. Soc. chim.*, 1960, 1 049.

13. Cauquil (G.), Casadevall (A.) et Casadevall (E.) : *Bull. Soc. chim.*, 1960, 1 566.

14. Clinton (R.O.) et Laskowski (S.C.) : *J. Amer. chem. Soc.*, 1948, *70*, 3 135.

15. Collier (H.O.J.) et Shorley (P.G.) : *Brit. J. Pharmacol,.* 1960, *45*, 601.

16. Collier (H.O.J.), Holgate (J.A.), Schatchter (M.) et Shorley (P.G.) : *Brit. J. Pharmacol.*, 1960, *15*, 290.

17. Collier (H.O.J.) : *Excerp. Med. Found.*, Amsterdam, 1965, 139.

18. Courvoisier (S.), Ducrot (R.), Julou (L.) et Leau (O.) : *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1962, *133*, 364.

19. Dahlbom (R.) et Bjoerkqvist (B.) : *Acta chem. Scand.*, 1961, *15*, 2 043.

20. Delbarre (F.), Brouilhet (H.) et Kahan (A.) : *C. R. Soc. Biol.*, 1968, *162*, 58.

21. Deshayes (P.) et Gogny (J.C.) : *Rhumat.*, 1970, *1*, 21.

22. Domenjz (R.) : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1960, *86*, 263.

23. Dragstedt (C.A.) et Lang (V.F.) : *J. Pharmacol.*, 1928, *32*, 215.

24. Emele (J.F.) et Shanaman (J.) : *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1960, *114*, 680.

25. Facquet (J.), Nivet (M.), Alhomme (P.), Raharison (S.), Grosgogeat (Y) : *Press. Med.*, 1969, *74*, 725.

26. Fanchamps (R.) : *Schw. med. Wschr.*, 1960, *90*, 1 040.

27. Farge (D.), Jeanmart (C.), Messer (M.) : Brevet français n° 1502614, 29-10-64 ; 16-10-67.

28. Félix (H.) : *Cahiers Med. Lyon.*, 1969, *45*, 18, 2 053.

29. Hawthorn (E.), Maymard (V.), D'Omezon (Y.), Strenta (C.) : *Lyon Medit. med.*, 1970, n° 58.

30. Hesse (E.) : *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1930, *233*, 158.

31. Jacob (J.), Blozovski (M.) : *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, *122*, 287.

32. Julou (L.) : *Bull. Soc. Pharm.*, Lille, 1967, n° 2.

33. Julou (L.), Ducrot (R.), Bardone (M.C.), Detaille (J.Y.), Feo (C.), Guyonnet (J.C.), Loiseau (G.) et Pasquet (J.) : *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1966, *159*, 70.

34. Julou (L.), Ducrot (R.), Fournel (J.), Ganter (P.), Populaire (P.), Durel (J.), Myon (J.), Pascal (S.) et Pasquet (J.) : *Arzneim. Forsch.*, 1969, *19*, 8, 1 207.

35. Julou (L.), Guyonnet (J.C.) : *C. R. Acad. Sc.*, 1967, série D, *265*, 1 007.

36. Julou (L.), Guyonnet (J.C.), Ducrot (R.), Bardone (M.C.), Detaille (J.Y.), Laffargue (B.) : *Arzneim. Forsch.*, 1969, *19*, 8, 1 198.

37. La Belle (A.), Tislow (R.) : *J. Pharmacol.*, 1950, *98*, 19.

38. Le Chevallier (P.L.), Bagros (Ph.) : *Ouest Med.*, 1970, n° 12-13, 1 357.

39. Lim (R.K.S.), Guzman (F.), Rodgers (D.W.), Goto (K.), Braun (C.), Dickerson (G.D.), Elgle (R.J.) : *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1964, *152*, 25.

40. Lipschitz (W.L.), Hadidian (Z.), Kerpcsar (A.) : *J. Pharmacol.*, 1943, *79*, 97.

41. Litchfield (J.T.), Wilcoxon (F.) : *J. Pharmacol.*, 1949, *96*, 99.

42. Loubatières (A.) : *J. Physiol.*, Paris, 1951, *43*, 517.

43. Louyot (P.), Pourel (J.), Tamisier (J.N.M.) : *Gazette med. France*, 1970, n° 15.

44. Magnus (R.) : *Arch. ges. Physiol.*, 1904, *102*, 123.

45. Maitrepierre, Meunier, Boissel et Vignon : *Congrès int. Rhumat.*, Prague, 1969.

46. Martin (M.) : *Lyon Médit. med.*, 1970, n° 52.

47. Massie (S.P.), Cooke (I.), Hills (W.A.) : *J. org. Chem.*, 1956, *21*, 1 006.

48. Messer (M.), Farge (D.) : *C.R. Acad. Sci.*, 1967, série C, *265*, 768.

49. Messer (M.), Farge (D.), Guyonnet (J.C.), Jeanmart (C.), Julou (L.) : *Arzneim. Forsch.*, 1969, *19*, 8, 1 193.

50. Moïse (R.) : *J. Med. Strasbourg*, 1970, n° 2, 139.

51. Palazzo (G.), Strani (G.) : *Excer. Med. Found.*, Amsterdam, 1965, 5.

52. Plauchu (M.), Veyre (B.), Jandot (V.), Jeune (M.) : *Lyon méd.*, 1970, n° 29.

53. Populaire (M.), Terlain (B.), Pascal (S.), Le Breton (G.), Decouvelaère : *Arzneim. Forsch.*, 1969, *19*, 8, 1 214.

54. Populaire (M.), Pascal (S.) : Communication personnelle aux Laboratoires de Recherche de la Société des Usines Chimiques RP, 1969.

55. Rampon (S.), Bussière (J.L.) : *Lyon méd.*, 1970, n° 59.

56. RECORDIER (A.M.), ACQUAVIVA (P.), EISINGER (J.), D'OMEZON (Y.) et ROUX : *Marseille méd.*, 1969, *106*, 9, 531.

57. RENAULT (P.), DUQUESNE (B). : *Ouest méd.*, 1970, n° 8, 907.

58. RENIER (J.C.), BREGEON (Ch.), BOASSON (M.) : *Ouest méd.*, 1970, n° 10, 1 125.

59. RIFFAT (G.), DOMENACH (M.) : *Cahiers Méd. Lyon*, 1969, *45*, 24, 2 591.

60. ROBERT (A.), NEZAMIS (J.E.) : *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1958, *99*, 443.

61. SCHAUMANN (O.) : *Arch. exp. Path. Pharmakol.*, 1940, *196*, 109.

62. SCHWARTZ (D.), FLAMANT (R.), LELLOUCH (J.), ROUSSUETTE (C.) : *Clinique*, Masson édit., 1960, 45.

63. SCHMITT (J.), BOITARD (J.), COMOY (P.), SUQUET (M.), HALLOT (A.) : *Bull. Soc. chim.*, 1957, 938.

64. SCHMITT (J.), HALLOT (A.), COMOY (P.), SUQUET (M.), FALLARD (R.), BOITARD (J.) : *Bull. Soc. chim.*, 1957, 1 474.

65. SELYE (H.) : *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1954, *97*, 379.

66. DE SÈZE (S.), KAHN (M.F.), DREYFUS (P.), DRYLL (A.), SOLNICA (J.), PIERA (J.B.) : *Rev. Rhumat.*, 1969, *36*, 12, 709.

67. SHEWEL (J.) : *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, *12*, 133.

68. SIEGMUND (E.), CADMUS (R.), LU (G.) : *Proc. Soc. exp. Biol. Méd.*, 1957, *95*, 729.

69. SILVESTRINI (B.) : *Excerp. Méd. Found.*, Amsterdam, 1965, 80.

70. SMITHKLINE (B.), FRENCH : Brevet Sud-Africain, 1966, *65*, 180.

71. SUTTON (M.), BIRNIE (J.H.) : *J. Méd. Chem.*, 1966. *9*, 835.

72. TABAU (R.L.) : *Inform. Thérap.*, 1970, *8*, n° 2.

73. VIAU (P.) : *J. Pharmacol.*, 1954, *6*, 361.

74. VIGNON (G.), BOISSEL (J.P.), CIBERT (M.) : *Rev. Rhumat.*, 1969, *36*, 12, 715.

75. VOLLE (L.), DEPONT (M.), FRAIROT (A.), GIRARD, LARDET (T.) : *Congrès int. Rhumat.*, Prague, 1969.

76. WATKINSON (G.) : *Brit. J. Méd.*, 1958, *13*, 1 077.

77. WINDER (C.V.), WAX (J.), BURR (V.), BEEN (M.), ROSIÈRE (C.E.) : *Arch int. Pharmacodyn.*, 1958, *116*, 261.

78. WINTER (C.A.), RISLEY (E.A.), NUSS (J.W.) : *Proc. Soc. exp. Biol. med.*, 1963, *111*, 544.

79. WINTER (C.A.) : *Birkhäuser*, Bâle, 1966, *10*, 139.

Imprimerie FOURNIÉ, 27, boulevard Riquet, Toulouse
12-71 - D. L. 71-4 - 2357